

# 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 胆道閉鎖症における necroptosis の免疫組織化学的検討

.....東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

.....小児外科学分野

学籍番号..B6MD5097.....氏名 橋本 昌俊

【背景】胆道閉鎖症 (biliary atresia, BA) は新生児または乳児期に発生する原因不明の硬化性炎症により肝外胆管が閉塞し、肝から十二指腸への胆汁排泄の途絶をきたす予後不良な疾患である。近年、プログラムされた細胞死として apoptosis 以外にも necroptosis という概念が確立し大きな注目を集めている。しかし小児肝胆道疾患において、necroptosis の関与を示した報告はなされていない。そこで今回 BA の病態に necroptosis が関与しているのか否かを、necroptosis 関連因子と臨床因子との関連を検討することとした。

【目的】BA における necroptosis 関連因子の発現と臨床病理学的因子との関連性を検討することを本研究の目的とした。さらに BA では、初回手術から移植時までの necroptosis 関連因子の発現を免疫組織化学的に検討し、BA に与える影響を検討することを本研究の目的とした。

【対象と方法】2001 年 1 月から 2019 年 12 月に東北大学病院において、肝生検をした BA59 例、先天性胆道拡張症 (congenital biliary dilation, CBD)30 例、BA の手術後肝移植となった 14 例の計 103 例を対象とした。また新生児、乳児の正常肝のコントロールとして、東北大学病院で剖検された 9 例を用いた。

Necroptosis 関連因子である、toll-like receptor 3 (TLR3)、receptor interacting protein kinase1 (RIP1)、receptor interacting protein kinase3 (RIP3)、mixed lineage kinase domain-like (MLKL)、phosphorylated mixed lineage kinase domain-like (pMLKL) に対する免疫組織化学を実施し、その発現動態を検討した。

BA では、臨床病理学的因子と各因子の発現動態間の相関関係や自己肝生存に対する予後不良因子を検討するとともに、肝移植症例では初回手術から移植時までの変化や各因子の発現の変化や局在による相違を検討した。

(書式 18) 課程博士

【結果】BA は CBD と比較して肝内胆管上皮細胞における necroptosis 関連因子の発現が有意に増加していた (TLR3,  $p<0.0001$ ; RIP1,  $p<0.0001$ ; MLKL,  $p<0.0001$ )。BA の肝内胆管上皮細胞では、手術時日齢が早いほど necroptosis を生じた細胞は多かった (pMLKL,  $p=0.0029$ )。移植症例の necroptosis 関連因子の検討では初回手術時の検体と比較して、肝内胆管上皮細胞では TLR3、RIP1、RIP3、pMLKL (TLR3,  $p=0.0166$ ; RIP1,  $p=0.0085$ ; RIP3,  $p=0.0001$ ; pMLKL,  $p=0.0479$ ) の、肝細胞では RIP3、MLKL の有意な低下が認められた (RIP3= $0.0001$ ; MLKL,  $p=0.0244$ )。

自己肝生存期間に関しては、肝内胆管上皮細胞、肝細胞ともに RIP3 高発現群において自己肝生存期間が有意に延長していた (肝内胆管上皮細胞,  $p=0.0382$ ; 肝細胞,  $p=0.0159$ )。

【結論】今回の免疫組織化学的検討で BA および CBD の肝内胆管上皮細胞と肝細胞で necroptosis が起きていることを初めて示す事が出来た。さらに BA では、肝内胆管上皮細胞、肝細胞ともに RIP3 高発現群で自己肝生存期間の有意な延長が認められた。今回の検討から necroptosis 関連因子の中では、RIP3 低発現が自己肝生存に対する予後不良因子である可能性が考えられた。